



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ Número de publicación: 2 109 190
⑫ Número de solicitud: 9600700
⑬ Int. Cl.⁶: C07D 451/04
C07D 451/14
C07D 453/02
C07D 253/08
A61K 31/46
A61K 31/415

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑭ Fecha de presentación: 22.03.96

⑮ Solicitante/s:
Universidad Complutense de Madrid
Rectorado-Avda. Séneca, 2
28040 Madrid, ES

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 01.01.98

⑰ Inventor/es: López Rodríguez, María Luz y
Morcillo Ortega, María José

⑱ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.01.98

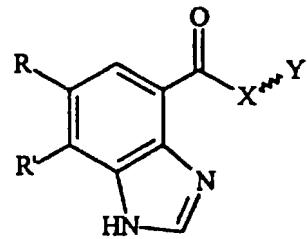
⑲ Agente: No consta

⑳ Título: Nuevos derivados de bencimidazol con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃/5-HT₄.

㉑ Resumen:

Nuevos derivados de bencimidazol con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃/5-HT₄. La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I, donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitrógeno o amino; e Y es azabiciclo[x.y.z]alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄, lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia, y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia y los trastornos cognitivos.



I

ES 2 109 190 A1

DESCRIPCION

Nuevos derivados de bencimidazol con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃/5-HT₄.

5 La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I, donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y es azabiciclo[x.y.z]alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo.

10 Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄, lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia, y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia y los trastornos cognitivos.

15 Antecedentes

Dentro de la superfamilia de los receptores para serotonina (5-HT₁₋₇, F. Saudou, R. Hen *Med. Chem. Res.*, 1994, 4, 16), un gran foco de atención actual lo constituye el estudio de ligandos con afinidad por los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄, ya que presentan un amplio espectro de efectos farmacológicos, y están involucrados en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nerviosos central y periférico (G.J. Kilpatrick, K.T. Bunce, M.B. Tyers, *Med. Res. Rev.* 1990, 10, 441; A.P.D.W. Ford, D.E. Clarke, *Med. Res. Rev.*, 1993, 13(6), 633; F.D. King, B.J. Jones, G.J. Sanger (Eds.), *5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists*. CRC Press, Boca Raton, FL. 1994).

25 Algunos antagonistas del receptor 5-HT₃ - ondansetron, granisetron, tropisetron, zacoprida, renzaprida - muestran un enorme interés terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia (M.S. Aapro, *Drugs*, 1991, 42(4), 551) y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales (S. Bingham y cols., *J Pharm. Pharmacol.*, 1994, 47, 219) o neuronales, tales como ansiedad (R. Young, D.N. Johnson, *Eur. J Pharmacol.*, 1991, 201, 151), psicosis (B. Costall y cols., *Br. J Pharmacol.*, 1987, 88, 89P), drogodependencia (B. Costall y cols., *Br. J Pharmacol.*, 1988, 95, 905P) y trastornos cognitivos (Y. Chugh y cols., *Eur. J Pharmacol.*, 1991, 203, 121). Sin embargo, en los últimos años se ha observado que la mayoría de los antagonistas del receptor 5-HT₃ son a su vez agonistas del 5-HT₄, siendo de gran dificultad la obtención de ligandos selectivos de estos subtipos de receptores, así como la diferenciación de sus acciones farmacológicas. Esto hace de la síntesis de nuevos agentes selectivos por el receptor 5-HT₃ ó 5-HT₄ un importante objetivo para el estudio y caracterización de ambos receptores, así como una interesante alternativa a los fármacos comercializados para el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales.

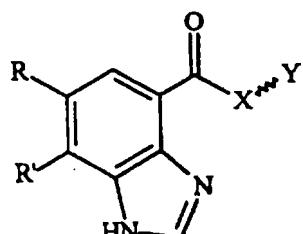
Descripción

40 La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄.

Los nuevos compuestos se representan mediante la fórmula general I:

45

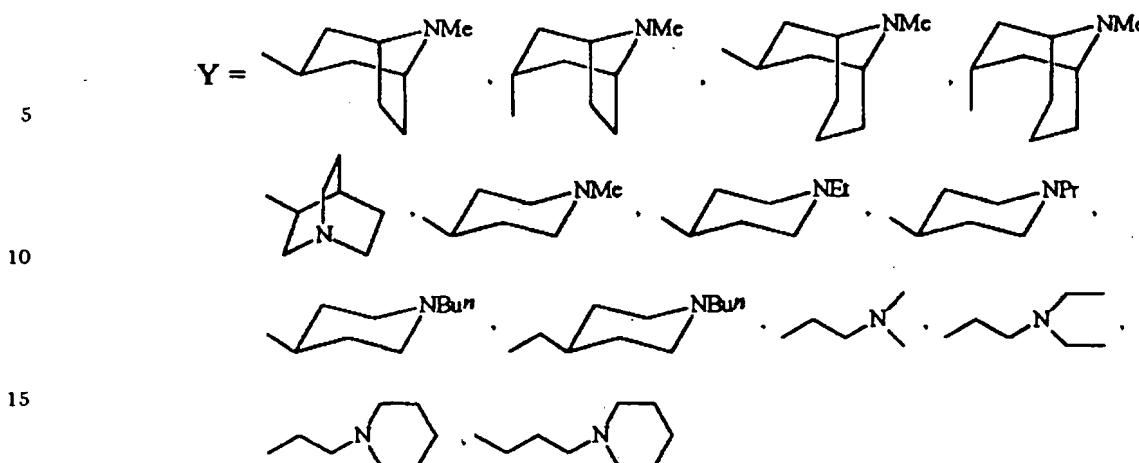
50



55

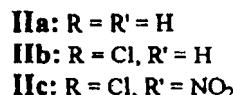
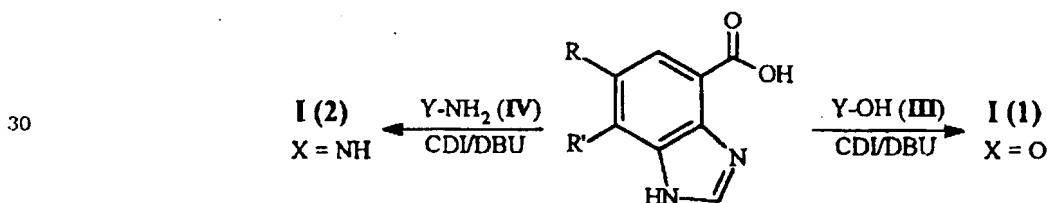
I

60 donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro- R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y engloba las siguientes estructuras:



20 Los compuestos de fórmula general I se han sintetizado por tratamiento de los ácidos bencimidazolcarboxílicos II con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y posterior reacción de la imidazolida intermedia con el correspondiente aminoalcohol III o la correspondiente diamina IV, en presencia de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y N,N -dimetilformamida (DMF) anhidra como disolvente de la reacción (Esquema I).

25

**Esquema I**

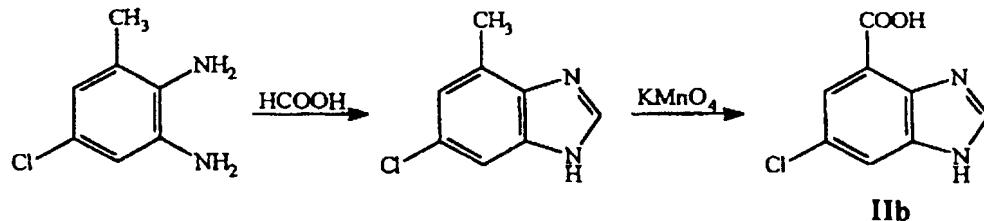
40

Los compuestos I en los que R' es un grupo amino se han preparado por reducción de los correspondientes nitro-derivados (R'=nitro).

45 El ácido 4-bencimidazolcarboxílico (IIa) se ha obtenido siguiendo el procedimiento descrito por A. Williams y G. Salvadori (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1972, 7, 883).

50 La síntesis del ácido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico (IIb) se ha llevado a cabo por condensación del 5-cloro-2,3 -diaminotolueno (T. Nyhanumar y S. Grives, *Acta Chem. Scand.* 1986, B40, 583) con ácido fórmico y posterior oxidación del 6-cloro-4-metilbencimidazol con permanganato potásico (Esquema II).

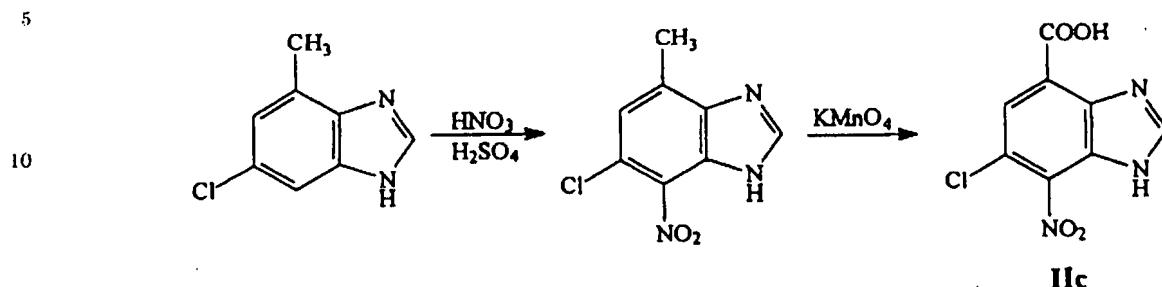
55



60

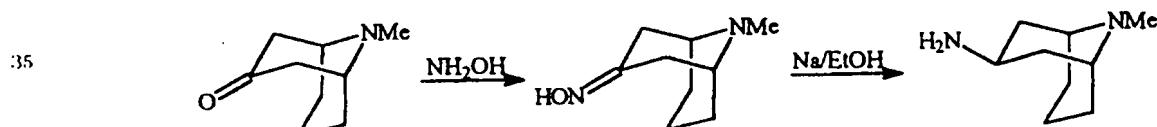
Esquema II

El ácido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico IIc se ha preparado por nitración del 6-cloro-4-metilbencimidazol y posterior oxidación del 5-cloro-7-metil-4-nitro-bencimidazol con permanganato potásico (Esquema III).

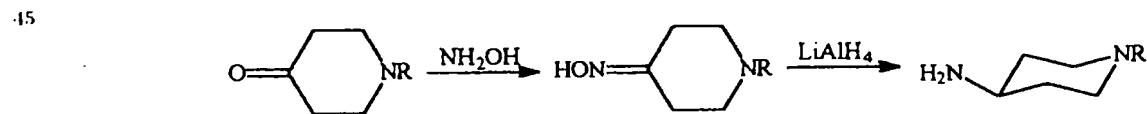


Los siguientes aminoalcoholes III y diaminas IV no comerciales se han obtenido siguiendo procedimientos descritos en la literatura: *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan 3 ol (A.H. Beckett y cols., *Tetrahedron* **1959**, *6*, 319), *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-ol (K. Alder, H.A. Dörrmann, *Chem. Ber.* **1953**, *12*, 1544), *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-ol (C.H.L. Zirkle y cols., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 395), 1-metil-4-piperidinol (E. Adlerova, V. Seidlova, M. Protiva, *Chem. Abs.* **1963**, 8702c), 3-piperidinopropanol (G. Pandey, G. Kumaraswamy, P.Y. Reddy, *Tetrahedron*, **1992**, *48*(38), 8295), *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octil-3-amina (J.R. Bagley, T.N. Riley, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 485), *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonil-3-amina (P. Donatsch y cols., patente GB 2 125 398 A, Sandoz Ltd., **1984**), 4-amino-1-metilpiperidina (P. Brookes, R.J. Terry, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3165) y 3-piperidinopropilamina (T. Ueda, K. Ishizaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1967**, *15*(2), 228).

La *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonil-3-amina se ha sintetizado por reducción de la oxima de la pseudopelletierina con Na en EtOH, según se describe en el Esquema IV.

**Esquema IV**

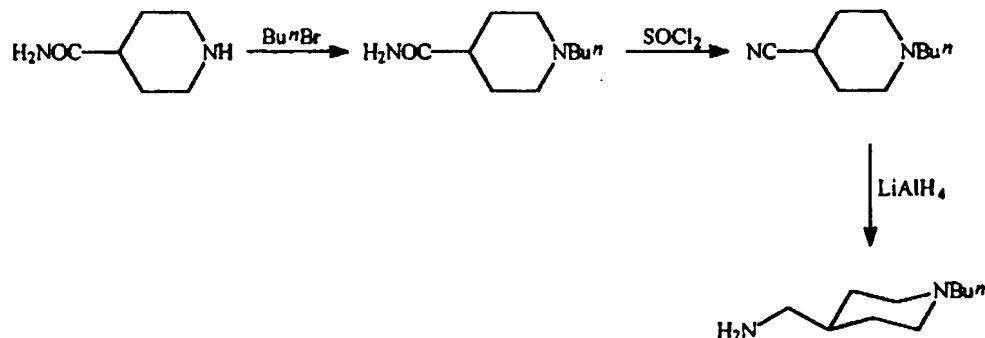
Las 4-amino-1-etil-, -1-propil- y -1-butilpiperidinas se han preparado por reducción de las oximas de las 4-piperidonas correspondientes con LiAlH₄ (Esquema V).

**Esquema V**

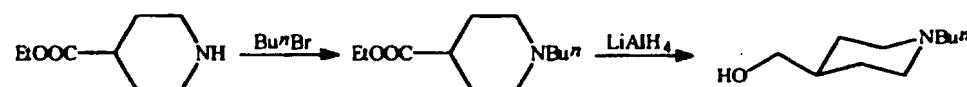
La (1-butil-4-piperidilmetil)amina se ha sintetizado según el método que se describe en el Esquema VI.

55

60



El 1-butil-4-piperidilmetanol se ha preparado siguiendo el Esquema VII.



Modo de realización de la invención

30 Ejemplo 1

Acido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico, IIb.

35 (a) *6-Cloro-4-metilbencimidazol.*

Una disolución de 3,3 g (21 mmol) de 5-cloro-2,3-diaminotolueno en 2,9 g (60 mmol) de ácido fórmico al 98% y 40 mL de agua se refluye (en baño de agua) durante 6 horas (c.c.f.). La mezcla de reacción se enfriá en baño de hielo y se trata con una disolución acuosa fría de hidróxido potásico 1N hasta pH básico, precipitando 3,4 g (98%) del 6-cloro-4-metilbencimidazol. P.f. 172,5-173,5°C (clorosformo).

40 (b) *Acido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico.*

A una disolución de 2,2 g (13 mmol) de 6-cloro-4-metilbencimidazol en 130 mL de hidróxido sódico 1N calentada en baño de agua, se le añaden 5 porciones de 2,1 g de permanganato potásico, a intervalos de 1 hora. Tras la última adición, la mezcla de reacción se refluye durante 2 horas más (c.c.f.). A continuación el dióxido de manganeso se filtra en caliente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (clorosformo/metanol 9:1 → 1:1), aislando 1,2 g (40%) de IIb en forma de hidrocloruro. P.f. >300°C (ácido clorhídrico diluido).

50 Ejemplo 2

Acido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico, IIc.

55 (a) *5-Cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol.*

A una disolución de 2,0 g (12 mmol) de 6-cloro-4-metilbencimidazol en 6 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C se le adiciona, gota a gota, una mezcla de 0,6 mL de ácido nítrico al 70% y 0,6 mL de ácido sulfúrico concentrado, y se mantiene la reacción por debajo de 5°C durante 2 horas. A continuación, se añaden 7 mL de agua helada y se trata con hidróxido amónico hasta pH básico. El precipitado resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:8 → 6:4), obteniéndose 1,5 g (59%) del isómero deseado 5-cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol. P.f. 264-265°C (clorosformo).

(b) *Acido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxilico.*

A una disolución de 1,0 g (5 mmol) de 5-cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol en 50 mL de hidróxido sódico 1 N calentada en baño de agua, se le añaden 4 porciones de 0,7 g (5 mmol) de permanganato potásico, a intervalos de 1 hora. Tras la última adición, la mezcla de reacción se refluye durante 2 horas más (c.c.f.). A continuación, el dióxido de manganeso se filtra en caliente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol 9:1 → 1:1), aislándose 0,5 g (38%) de IIc en forma de hidrocloruro: p.f. >300°C (ácido clorídrico diluido).

10 Ejemplo 3

4-Bencimidazolcarboxilato de endo-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, 1d.

A una suspensión de 2,0 g (10 mmol) de Ha en 10 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 1,6 g (10 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación, se añade gota a gota una disolución de 3,1 g (20 mmol) de *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-ol y 1,5 g (10 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en 20 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 100 mL de cloroformo, se lava con 40 mL de agua y posteriormente con 40 mL de carbonato potásico acuoso al 20%. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida, aislándose un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 1:1). El sólido obtenido (1,2 g) se cristaliza de cloroformo/éter etílico. P.f. 198,5-200,5°C.

25 De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

- 4-Bencimidazolcarboxilato de *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 164-166°C (cloroformo/éter etílico), 1a.
- 30 4-Bencimidazolcarboxilato de *endo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 205-207°C (cloroformo/éter etílico), 1b.
- 45 4-Bencimidazolcarboxilato de *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 76-78°C (acetona/éter etílico), 1c.
- 50 4-Bencimidazolcarboxilato de 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo. P.f. 210-212°C (cloroformo /éter etílico), 1e.
- 55 4-Bencimidazolcarboxilato de 1-metil-4-piperidilo. P.f. 163-165°C (agua/éter etílico), 1f.
- 60 4-Bencimidazolcarboxilato de 1-butil-4-piperidilmethilo. P.f. 159-161°C (acetona), 1g.
- 65 4-Bencimidazolcarboxilato de 2-(N,N-dimetilamino)etilo. P.f. 132,5-134,5°C (cloroformo /éter etílico), 1h.
- 70 4-Bencimidazolcarboxilato de 2-(N,N-diethylamino)etilo. P.f. 139-141°C (cloroformo/éter etílico), 1i.
- 75 4-Bencimidazolcarboxilato de 2-piperidinoetilo. P.f. 148-150°C (acetato de etilo), 1j.
- 80 4-Bencimidazolcarboxilato de 3-piperidinopropilo. P.f. 153-155°C (acetona/éter etílico), 1k.
- 85 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *endo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 248 -250°C (d) (cloroformo/éter etílico). 1l.
- 90 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 195 -197°C (cloroformo/éter etílico). 1m.
- 95 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 240 -242°C (acetona/éter etílico). 1n.
- 100 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo. P.f. 201-203°C (éter etílico/hexano), 1o.

Ejemplo 4

N-(1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida, 2q.

5 A una disolución de 2,3 g (10 mmol) de IIb en 10 mL de N,N-dimetilformamida anhidra en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 1,6 g (10 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación, se añade gota a gota una disolución de 2,2 g (20 mmol) de 3 -aminoquinuclidina (previamente liberada de su forma de hidrocloruro) y 1,5 g (10 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en 20 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 100 mL de clorosformo, se lava con 40 mL de agua y posteriormente con 40 mL de carbonato potásico acuoso al 20 %. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida, aislándose un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (clorosformo/metanol 9: 1). El sólido obtenido (1,0 g) se cristaliza de agua. P.f. 264-266°C.

10 15 De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

N-(*exo*-8-Metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 233,5-235,5°C (clorosformo/éter etílico), 2a.

20 N-(*exo*-9-Metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 203-205°C (acetona), 2b.

N-(*endo*-9-Metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 240-242°C (metanol/acetato de etilo), 2c.

25 N-(1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 196-198°C (metanol/ acetato de etilo), 2d.

N-(1-Metil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 122-124°C (agua), 2e.

30 N-(1-Etil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 126-128°C (agua), 2f.

N-(1-Propil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 119-121°C(acetona/éter etílico), 2g.

35 N-(1-Butil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 94-97°C (acetona/agua), 2h.

N-(1-Butil-4-piperidilmetyl)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 122-125°C (acetato de etilo), 2i.

N-[2-(N,N-Dimetilamino)ethyl]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 79-81°C(clorosformo/éter etílico), 2j.

40 N-[2-(N,N-Dietilamino)ethyl]-4-bencimidazolcarboxamida (aceite), 2k.

N-(2-Piperidinoethyl)-4-bencimidazolcarboxamida (aceite), 2l.

45 N-(3-Piperidinopropil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 161-164°C (acetona), 2m.

N-(*exo*-8-Metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-cloro-4 -bencimidazolcarboxamida. P.f. 255 -257°C (agua), 2n,

50 N-(*exo*-9-Metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il)-6-cloro-4 -bencimidazolcarboxamida. P.f. 198 -200°C (acetona), 2o.

N-(*endo*-9-Metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il)-6-cloro-4 -bencimidazolcarboxamida. P.f. >300°C (clorosformo), 2p.

55 N-(1-Metil-4-piperidil)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 238-239°C (acetona /acetato de etilo), 2r.

60 N-(1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-cloro-4-nitro-7 -bencimidazolcarboxamida. P.f. 265-266°C (acetato de etilo), 2s.

Ejemplo 5

Constantes de afinidad (K_i) por el receptor serotoninérgico 5-HT₃

5 Las afinidades de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT₃ en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos, utilizando [³H]LY 278584 ([³H]-1'-metil-N-(*endo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-H-3-indazolcarboxamida) como ligando selectivo.

10 *Procedimiento*

Los animales de experimentación (ratas albinas machos, *Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, se sacrifican por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se conserva a -80°C hasta el momento de su 15 utilización.

Se ha seguido el procedimiento de Wong y cols. (*Eur. J Pharmacol.* 1989, **166**, 107) que se describe a continuación.

20 La corteza cerebral se homogeneiza en 9 volúmenes de sacarosa 0,32 M y se centrifuga a 1000 x g durante 10 min, a 4°C. El sedimento se desprecia y el sobrenadante se centrifuga a 17000 x g durante 20 min, a 4°C. El sedimento se lava dos veces por resuspensión en 60 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 25°C), y centrifugación a 48000 x g durante 10 min, a 4°C. Después del segundo lavado el sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante ~10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente 25 en las mismas condiciones y el sedimento se resuspende en 2,75 volúmenes del tampón de incubación, compuesto por Tris-HCl 50 mM, pargilina 10 μM, ácido ascórbico 0,6 mM y CaCl₂ 5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 μL (aproximadamente 2 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incuban durante 30 min a 25°C con [³H]LY278584 (Amersham, 83 Ci/nimol) 0,7 nM, en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio a concentración 1 μM, en un volumen final de 2 mL de tampón 30 de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 10 μM. Los ligandos radioactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B, lavados dos veces con 4 mL de tampón Tris-HCl 50 mM. Tras secar los filtros durante 1 hora a 60°C se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (Aquasol) y se mide la radioactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

35 En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es >55%), su IC_{50} se ha determinado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenida para 6 concentraciones diferentes del compuesto (10^{-5} - 10^{-10} M), utilizando la ecuación $\%UE = 100(1-C^b)/(C^b_{50} + C^b)$. La conversión de IC_{50} a K_i se ha llevado a cabo con la ecuación $=IC_{50}/(1 + L/K_D)$ (Y.C. Cheng, W.H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, **22**, 3099), donde L es la concentración de radioligando y K_D su constante de disociación.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, junto con las constantes de afinidad del tropisetron como referencia.

45 Ejemplo 5

Constantes de afinidad (K_i) por el receptor serotoninérgico 5-HT₄.

50 Las afinidades de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT₄ en cuerpo estriado de cerebro de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos, utilizando [³H]GR 113808 ([³H]-1'-metil-1-H-3-indolcarboxilato de 1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidilmetilo) como ligando selectivo.

55 *Procedimiento*

Para la obtención de los cerebros de rata se procede de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT₃.

60 Se ha seguido el procedimiento de Grossman y cols. (*Br. J. Pharmacol.*, 1993, **109**, 618) que se describe a continuación.

El cuerpo estriado se disecciona rápidamente sobre hielo, se homogeneiza en 15 volúmenes de tampón HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se centrifuga a 48000 x g durante 10 min, a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se resuspende en 4,5 mL (aproximadamente 1500 µg de proteína) del mismo tampón. Fracciones de 100 µL de la suspensión final se incuban durante 30 min a 37°C con [³H]GR 113808 (Amersham, 85 Ci/mmol) 0,2 nM en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio a concentración 1 µM, en un volumen final de 1 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 30 µM. Los ligandos radioactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B, lavados una vez con 4 mL de tampón HEPES 50 mM. Tras secar los filtros durante 1 hora a 60°C se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (Aquadose) y se mide la radioactividad unida a las membranas mediante spectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es >55 %), su IC_{50} se ha determinado de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT₃.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, junto con las constantes de afinidad del GR 113808 como referencia.

TABLA 1

Datos de afinidad^a de los compuestos de estructura general I por los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄.

Compuesto	$K_i \pm EE$ (nM) 5-HT ₃	$K_i \pm EE$ (nM) 5-HT ₄
1b	967 ± 111	>10000
1c	678 ± 119	>10000
1d	129 ± 1	>10000
1e	185 ± 3	>10000
1g	>1000	24,6 ± 0,5
1k	>10000	470 ± 35
1l	61,2 ± 8,4	356 ± 33
1m	88,7 ± 1,1	>1000
1n	4,9 ± 0,8	>1000
1o	9,3 ± 1,0	440 ± 87
2a	118 ± 1	>10000
2c	6,1 ± 0,8	>1000
2d	3,7 ± 0,1	>1000
2e	144 ± 10	719 ± 58
2h	198 ± 16	290 ± 54

TABLA 1 (Continuación)

*Datos de afinidad^a de los compuestos de estructura general I
por los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄.*

	Compuesto	K _i ± EE (nM) 5-HT ₃	K _i ± EE (nM) 5-HT ₄
5	2i	>10000	13,7 ± 0,9
10	2l	290 ± 54	157 ± 28
15	2m	>10000	499 ± 95
20	2n	16,6 ± 1,6	319 ± 75
25	2p	154 ± 24	167 ± 32
30	2q	0,29 ± 0,08	168 ± 6
35	2r	29,5 ± 4,4	54,0 ± 2,8
40	2s	5,2 ± 0,6	924 ± 102
45	tropisetron	1,28 ± 0,27	63
50	GR 113808	1000	0,32

^a Los datos representan el valor medio de K_i (nM) y su error estándar de dos a cuatro experimentos individuales realizados por triplicado.

Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

40

45

50

55

60

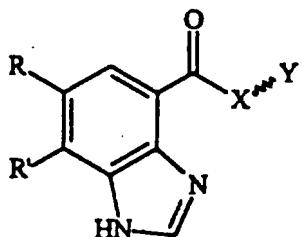
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I

5

10

15



20 en la que:

X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y es azabiciclo[x.y.z]alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es oxígeno; R y R' son hidrógenos; e Y es *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, *endo*-8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]-non-3-ilo, 1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidilmetilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-diethylamino)etilo, 2-piperidinoetilo o 3-piperidinopropilo.

30 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es oxígeno; R es cloro; R' es hidrógeno; e Y es *endo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]-non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo o 1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilo.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R y R' son hidrógenos; e Y es *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]-non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, 1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-etil-4-piperidilo, 1-propil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidil-metilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-diethylamino)etilo, 2-piperidinoetilo o 3-piperidinopropilo.

40 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R es cloro; R' es hidrógeno; e Y es *exo*-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]-non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, 1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilo o 1-metil-4-piperidinilo.

45 6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R es cloro; R' es nitro; e Y es 1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilo.

50 7. Un procedimiento para la obtención de ésteres y amidas de fórmula I, caracterizado por la reacción de los ácidos carboxílicos II con los aminoalcoholes III o las diaminas IV, respectivamente, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 1,8 -diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra como disolvente.

55 8. Un procedimiento para la obtención del ácido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico (IIb) por condensación de 5-cloro-2,3-diaminotolueno con ácido fórmico y posterior oxidación con permanganato potásico.

9. Un procedimiento para la obtención del ácido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico (IIc) por nitración de 6-cloro-4-metilbencimidazol y posterior oxidación con permanganato potásico.

10. Compuestos de fórmula general I para su utilización como fármacos.

60 11. Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento de la antiemesis, de alteraciones gastrointestinales o de trastornos del SNC, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia o trastornos cognitivos.



(11) ES 2 109 190

(21) N.º solicitud: 9600700

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 22.03.96

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.⁶: C07D 451/04, 451/14, 453/02, 235/08, A61K 31/46, 31/415

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO-9503298-A (FUJISAWA PHARM. CO.) 02.02.95 * Ejemplos 17,18 *	1
A	WO-9400454-A (G.D. SEARLE) 06.01.94	1
A	WO-9400449-A (G.D. SEARLE) 06.01.94	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 30.04.97	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------